

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

1041

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

WANSTOK Elie

*Interne des Hôpitaux de Paris*

Né le 23 janvier 1938, à Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

INTÉRÊT DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTÉMATIQUE  
PAR LES DÉRIVÉS DE L'HÉPARINE  
AU COURS DES RÉANIMATIONS DES POUSSÉES AIGUES  
CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

---

*Président : M. G. BROUET, Professeur*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1970

N°

THÈSE  
POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

PAR  
WANSTOK Elie  
*Interne des Hôpitaux de Paris*  
Né le 23 janvier 1938, à Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

INTÉRÊT DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTÉMATIQUE  
PAR LES DÉRIVÉS DE L'HÉPARINE  
AU COURS DES RÉANIMATIONS DES POUSSÉES AIGUES  
CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

---

*Président : M. G. BROUET, Professeur*

THÈSE

D'ÉTAT EN MÉDECINE

PAR

W. J. VAN DER WERF

Docteur en Médecine à Leiden

Leiden le 22 Janvier 1882



TRAITÉ DE TRAITEMENT ANTICANCÉREUX SYSTÉMATIQUE

PAR LES DÉRIVÉS DE L'OPHÉLISME

COURS DES RÉLATIONS DES POUVOIRS ALIÈS

ET LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

PAR M. W. J. VAN DER WERF

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS



A MON MAITRE LE PROFESSEUR G. BROUET

*qui m'a fait l'honneur de présider  
mon jury de thèse.*

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse admiration.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PARIENTE

*qui a bien voulu guider la réalisation  
de ce travail.*

En témoignage de reconnaissance et d'attachement.



A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Pr J.-L. LORTAT-JACOB

D<sup>r</sup> PIERRE-BOURGEOIS

Pr M. CONTE

D<sup>r</sup> H.-P. KLOTZ

Pr ROSSIER

Pr CACHIN

A MES MAITRES D'INTERNAT :

D<sup>r</sup> VARAY

Pr Agrégé P.-Y. HATT

Pr Agrégé MACREZ

D<sup>r</sup> P. CHICHE

Pr G. BROUET

Pr J. MATHEY

Pr A. MATHIVAT



## INTRODUCTION

L'extrême fréquence des thrombo-embolies pulmonaires, déjà rappelée par certains auteurs, a été particulièrement soulignée chez les malades hospitalisés au Centre de Réanimation Respiratoire (C.R.R.) du service de notre maître le Professeur G. BROUET depuis son ouverture en 1963.

Cette importance des thrombo-embolies chez les insuffisants respiratoires chroniques en réanimation a pu être mise en évidence par deux types de moyens :

— des moyens cliniques et biologiques permettant d'apprécier la valeur évocatrice de certains symptômes d'apparition brutale et ne recevant pas d'explication satisfaisante (44).

— des moyens autopsiques : vérifications anatomiques systématiques, à la recherche des thromboses et infarctus directement visibles et exploration plus complète par une méthode d'injection vasculaire des poumons, suivie de fixation et d'étude des coupes. L'emploi de ces techniques démontra l'extraordinaire fréquence des thrombo-embolies pulmonaires durant la réanimation des insuffisants respiratoires chroniques hospitalisés au C.R.R., en poussée aiguë.

Cette constatation avait eu pour conséquence en 1965 une tentative de mettre ces malades à un traitement anticoagulant par les antiprothrombiques.

Mais les difficultés d'équilibration de cette thérapeutique chez des malades oscillant entre la thrombose et le saignement, le nombre important d'hémorragies essentiellement digestives, malgré la surveillance, conduisirent à l'abandon de cette méthode.

Les difficultés semblant surtout être la conséquence de la nature et du mode d'action des anticoagulants utilisés, il fut décidé de réaliser une nouvelle tentative de traitement anticoagulant préventif en utilisant l'Héparinate de Calcium.

Sa facilité d'administration par voie sous-cutanée et la possibilité d'une excellente surveillance par le laboratoire d'hémostase, furent des arguments majeurs en faveur de son utilisation. Ce travail est donc l'essai d'appréciation de l'efficacité du traitement préventif des thrombo-embolies pulmonaires chez les insuffisants respiratoires chroniques. Nous avons comparé l'évolution des malades hospitalisés au C.R.R. durant neuf mois au cours de deux années successives, à la même période.



## MATERIEL ET METHODES

La première période d'étude, période de référence, comporte l'ensemble des insuffisants respiratoires chroniques hospitalisés au Centre de Réanimation en poussée aiguë, entre octobre 1967 et juin 1968.

Au cours de cette période seuls les malades dont le tableau évoquait une maladie thrombo-embolique reçurent un traitement anticoagulant : héparine le plus souvent par voie veineuse ou héparinate de calcium par voie sous-cutanée.

Ces malades sont au nombre de 61 représentant 65 hospitalisations en C.C.R.. 45 de ces malades étaient des hommes et 16 des femmes.

L'âge des premiers varie de 41 à 73 ans avec un âge moyen de 62 ans.

Pour les secondes l'âge varie de 40 à 72 ans, l'âge moyen étant de 57 ans.

Le contexte étiologique de ces malades est exprimé dans le tableau 1.

Sur les 61 malades de cette période :

- 35 sont porteurs d'une bronchite chronique obstructive avec ou sans emphysème centro-lobulaire (E.C.L.) ;
- 12 sont d'anciens tuberculeux dont les séquelles sont la cause de l'insuffisance respiratoire chronique ;
- 3 sont des asthmatiques ;
- 5 sont porteurs de syndromes restrictifs (cyphoscoliose, pneumonectomie...) ;
- 5 d'emphysème pan-lobulaire ;
- 1 de silicose.

TABLEAU 1

ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE DES MALADES  
DES DEUX GRANDES PERIODES ETUDIEES

| ETIOLOGIE                                                                                     | 1 <sup>re</sup> Période | 2 <sup>e</sup> Période |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Bronchite chronique obstructive avec ou sans emphysème centro-lobulaire (B.C.O. $\pm$ E.C.L.) | 35                      | 38                     |
| Post-tuberculeux . . . . .                                                                    | 12                      | 21                     |
| Asthme . . . . .                                                                              | 3                       | 2                      |
| Syndromes restrictifs (cyphoscolioses, pneumonectomie, séquelle pleurale) . . . . .           | 5                       | 6                      |
| Emphysème pan-lobulaire (E.P.L.) . . . . .                                                    | 5                       | 4                      |
| Divers . . . . .                                                                              | 1                       | 4                      |
| TOTAL . . . . .                                                                               | 61                      | 75                     |

Ces malades sont divisés en deux groupes :

a) *Le Groupe I* concerne les malades ayant reçu un traitement anticoagulant : 15 malades, soit 6 femmes et 9 hommes dont l'âge moyen est de 61 ans.

Le contexte étiologique (Tableau 2) de ces 15 malades est le suivant :

- 11 bronchites chroniques obstructives avec ou sans E.C.L. ;
- 2 tuberculoses ;
- 1 asthme ;
- 1 emphysème pan-lobulaire.

b) *Le Groupe II* concerne les malades n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant : 50 malades, soit 12 femmes et 38 hommes dont l'âge moyen est de 57 ans.

Le contexte étiologique (Tableau 2) de ces malades est le suivant :

- 25 bronchites chroniques obstructives avec ou sans E.C.L. ;
- 11 tuberculoses ;
- 3 asthmes ;
- 6 syndromes restrictifs ;
- 4 emphysèmes pan-lobulaires ;
- 1 silicose.

La seconde période d'étude, concerne les malades hospitalisés au C.R.R. entre octobre 1968 et juin 1969.

En dehors de l'existence de contre-indications (ulcus duodénal récent, par exemple) tous ces malades auraient dû recevoir systématiquement le traitement anticoagulant décidé.

Cependant les difficultés d'installation d'une nouvelle méthode ont fait qu'un nombre important de ces malades ne fut pas soumis à cette thérapeutique.

De ce fait le nombre des malades traités est moins important, mais nous disposons ainsi d'un groupe de malades non traités dont l'évolution sera comparée également, à celle des malades mis sous traitement systématique.

Les malades de cette seconde période sont au nombre de 75 représentant 76 hospitalisations au C.R.R. Il y avait 60 hommes et 15 femmes.

L'âge des femmes s'étalait de 39 à 74 ans avec un âge moyen de 60 ans, celui des hommes de 31 à 78 ans avec un âge moyen de 61,5 ans.

En ce qui concerne le contexte étiologique, nous retrouvons (Tableau 1) :

- 38 malades porteurs d'une bronchite chronique obstructive ;
- 21 d'une tuberculose ;
- 2 d'un asthme ;
- 6 d'un syndrome restrictif ;
- 4 d'un emphysème pan-lobulaire ;
- 1 d'une silicose ;
- 1 d'une fibrose ;
- 1 d'une dilatation des bronches ;
- 1 d'une mucoviscidose.

Ces malades sont répartis en deux groupes :

*Le Groupe III* concerne les malades ayant systématiquement reçu le traitement anticoagulant, en dehors de toute complication le contraindiquant.

Il comprend 40 malades, soit 7 femmes et 33 hommes dont l'âge moyen est de 62 ans.

Le contexte étiologique (Tableau 2) est le suivant :

- 23 malades sont porteurs d'une bronchite chronique obstructive ;
- 7 d'une tuberculose ancienne ;
- 1 d'un asthme.
- 4 d'un syndrome restrictif ;
- 3 d'un emphysème pan-lobulaire.
- 1 d'une mucoviscidose et le dernier d'une dilatation des bronches.

TABLEAU 2  
ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE  
DANS LES 4 GROUPES ETUDIES

|                        | GROUPE I<br>Anti-<br>coagulants | GROUPE II<br>Pas d'anti-<br>coagulants | GROUPE III<br>Anti-<br>coagulants | GROUPE IV<br>Pas d'anti-<br>coagulants |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| B.C.O. $\pm$ E.C.I. .. | 11                              | 25                                     | 23                                | 16                                     |
| Post-Tuberculeux ..    | 2                               | 11                                     | 7                                 | 14                                     |
| Asthme .....           | 1                               | 3                                      | 1                                 | 1                                      |
| Restrictifs .....      | 0                               | 6                                      | 4                                 | 2                                      |
| E.P.L. ....            | 1                               | 4                                      | 3                                 | 1                                      |
| Divers .....           | 0                               | 1                                      | 2                                 | 2                                      |
| TOTAL .....            | 15                              | 50                                     | 40                                | 36                                     |

*Enfin le Groupe IV* concerne les malades de la seconde période qui n'ont pas reçu de traitement anticoagulant.

Il intéresse 36 malades, soit 8 femmes et 27 hommes (dont l'un avec une double hospitalisation), dont l'âge moyen est de 59,5 ans.

Le contexte étiologique (Tableau 2) de ce dernier groupe est le suivant :

- 16 malades sont porteurs d'une bronchite chronique obstructive ;
- 14 d'une tuberculose ancienne ayant induit l'insuffisance respiratoire ;
- 1 d'un asthme ;
- 2 d'un syndrome restrictif ;
- 1 d'un emphysème pan-lobulaire ;
- 1 d'une silicose, et le dernier d'une fibrose pulmonaire.

Tous les malades de ces différents groupes ont été hospitalisés au centre de réanimation respiratoire porteurs d'une insuffisance respiratoire chronique en poussée aiguë.

La durée du séjour au centre est extrêmement variable s'étendant pour les extrêmes de 1 à 79 jours.

Pour les malades de la première période la durée moyenne de réanimation est de 12 jours et en particulier pour ceux du Groupe I de 11 jours et pour ceux du Groupe II de 12,8 jours.

Pour les malades de la seconde période, la durée moyenne de réanimation est de 10 jours et plus particulièrement de 13 jours pour le Groupe III et de 7,5 jours pour le Groupe IV.

Tous ces malades reçoivent une antibiothérapie double qui a été souvent l'association Pénicilline Solnicol, mais qui peut être également une antibiothérapie massive telle l'association Keflin Gentalline. Lorsque les conditions l'exigent cette antibiothérapie est modifiée en cours de séjour.

Les autres médications ne sont nullement systématiques : caféine, corticoïdes (rares), vasopresseurs, etc...

La majorité de ces médications sont administrées par l'intermédiaire d'un cathéter veineux dont la mise en place est le premier geste lors de l'arrivée du malade au centre de réanimation.

Ces malades subissent également souvent la pose d'une sonde vésicale permettant une évaluation précise de la diurèse quotidienne, voire de la diurèse horaire.

La kinésithérapie est d'utilisation courante chez les malades conscients et encombrés.

Enfin, la ventilation assistée est bien souvent nécessaire d'abord par sonde d'intubation, puis après 4 ou 5 jours si une tentative de ventilation libre n'est pas couronnée de succès, la trachéotomie est réalisée.

Cette assistance ventilatoire a été réalisée 41 fois au cours de la première période, c'est-à-dire 11 fois dans le Groupe I avec nécessité de 6 trachéotomies et 30 fois dans le Groupe II avec nécessité de 17 trachéotomies.

Au cours de la seconde période l'assistance ventilatoire fut nécessaire 37 fois dont 23 dans le Groupe III avec trachéotomie nécessaire 8 fois, et 14 fois dans le Groupe IV avec trachéotomie nécessaire dans 7 cas.

Cette ventilation assistée a été réalisée par des appareils, soit de type ENGSTROM, soit de type M.M.S. 104.

De plus, tous les malades ventilés ont une sonde gastrique qui permet le contrôle par aspiration du contenu de l'estomac et surtout une nutrition correcte.

Cette alimentation gastrique est progressive sur le plan du volume (500, 1.000, 1.500, 2.000 ml) et de la valeur calorique en respectant toujours la proportion de 1 calorie pour 1 millilitre. Les doses de 2.000 calories sont rarement dépassées.

La surveillance des malades en centre de réanimation est étroite.

Les éléments de cette surveillance ont été les suivants :

### *Sur le plan clinique :*

Toutes les heures (parfois plus souvent, parfois de façon plus espacée selon l'état du malade) sont notées :

- la fréquence cardiaque ;
- la tension artérielle ;
- la fréquence respiratoire si le malade ventile spontanément ;
- la diurèse est relevée toutes les heures, si nécessaire, sinon toutes les 24 heures.

Lorsque le malade est ventilé, l'adaptation à l'appareil est notée régulièrement ainsi d'ailleurs que tout symptôme survenant inopinément : brusque désadaptation (ou polypnée), douleurs thoraciques, hémoptysie ou surtout contenu sanglant d'une aspiration, un accès de cyanose, une lipothymie ou une modification de l'état de conscience, une phase d'agitation.

— enfin, des signes de phlébo-thrombose sont recherchés lors de chaque examen du malade ;

— Les paramètres de l'appareil de ventilation sont également notés toutes les heures, voire toutes les demi-heures : fréquence imposée, volume courant, ventilation par minute et sa richesse en oxygène, pressions d'insufflation.

### *Sur le plan des examens complémentaires :*

- un cliché pulmonaire de face est réalisé tous les jours ;
- un E.C.G. tous les 2 jours, voire tous les jours ;
- un bilan biologique est réalisé tous les jours comportant : numération formule sanguine ;
- dosage des protides sériques,  
de l'urée sanguine et urinaire,  
du ionogramme sanguin et urinaire,  
de la glycémie ;

— les gaz du sang artériel sont étudiés chaque jour, y sont déterminés le pH sanguin, la pression partielle en  $O_2$  et en  $CO_2$ , le  $CO_2$  total plasmatique et l'hématocrite.

Tous ces examens sont pratiqués au moins tous les jours, ils peuvent être répétés dans la journée si l'état du malade le justifie.

A l'inverse ils sont espacés lorsque l'état clinique du malade le permet, certains d'entre eux n'étant pas sans inconvénient (clichés pluri-quotidiens, prélèvements artériels)...

En ce qui concerne le traitement anticoagulant, nous avons dit qu'au cours de la première période seuls les malades dont la clinique et les examens complémentaires étaient évocateurs de maladie thrombo-embolique ont été mis au traitement anticoagulant : dans ces cas c'est le plus souvent l'Héparine qui avait été utilisée, par voie intraveineuse continue.

Au cours de la seconde période les malades sous traitement anticoagulant ont reçu de l'Héparinate de Calcium (CALCIPARINE) par voie sous-cutanée.

Un bilan de l'hémostase est bien sûr systématiquement pratiqué avant le début du traitement.

Il comporte :

- numération des plaquettes,
- temps de Howell,
- temps de Quick,
- temps de Cephaline,
- temps de Thrombine,
- dosage du fibrinogène.

La posologie habituelle de l'Héparinate de Calcium est de 0,1 ml par tranche de 10 kilos de poids et par injection. Les injections sont faites toutes les 12 heures, verticalement, dans le territoire sous-cutané abdominal, pincé entre deux doigts.

Les doses sus-citées correspondent à 50 mg d'Héparine par 10 kgs et par jour (0,1 ml égal 25 mg), soit à 5 mg par kilo et par jour.

Chez nos malades, insuffisants respiratoires chroniques en poussée aiguë, nous avons été amenés à réduire cette posologie afin d'obtenir et de maintenir une hypocoagulabilité modérée, telle que le temps de Howell du malade soit d'une fois et demi celui du témoin (au lieu de 2 à 3 fois comme on cherche à l'obtenir habituellement).

Le démarrage du traitement se fait avec des doses faibles de l'ordre de 0,1 ml pour 20, voire pour 30 kilos et est ensuite adapté selon les résultats obtenus.

La surveillance doit être extrêmement rigoureuse en raison de la labilité de l'hémostase chez ces malades pendant toute la période aiguë.

Tous les jours, voire deux fois par jour si nécessaire, sont contrôlés :

- l'efficacité du traitement,
- les paramètres qui ont pu être initialement anormaux.

Lors d'un décès les circonstances sont bien précisées et dans la majorité des cas une autopsie a été pratiquée dont la technique a été précisée (5,44) en détails.

Cette technique peut être résumée de la manière suivante : après séparation du cœur et des poumons, tronc et branches de l'artère pulmonaire sont explorés au doigt à la recherche des caillots.

Une artériographie pulmonaire est réalisée selon un montage qui permet l'injection simultanée des deux poumons à la même pression (qui ne dépasse jamais 80 mm de mercure).

A la suite de l'opacification qui se fait de façon progressive, continue, à pression constante et dure une vingtaine de minutes, les poumons sont fixés par perfusion endo-bronchique de formol. Ils sont ensuite découpés en tranches de 1 cm selon un plan sagittal qui sont photographiées.

L'examen de ces documents permet de préciser l'existence et le siège des défauts de remplissage des artères pulmonaires.

La nature thrombo-embolique de ces défauts est confirmée par dissection macroscopique et étude histologique des prélèvements dirigés, ce qui élimine les artéfacts par bulle d'air ou insuffisance de progression de la masse radio-opaque.

## RESULTATS

Dans l'expression des résultats l'on envisagera successivement :

Pour chacun des quatre groupes :

— la fréquence des symptômes, dont la valeur en tant que signe évocateur de maladie thrombo-embolique chez ces malades, a été antérieurement démontrée (44) ;

— leur fréquence en fonction de l'étiologie de l'insuffisance respiratoire chronique ;

— leur fréquence en fonction de l'existence ou non d'une insuffisance ventriculaire droite ;

— enfin, cette fréquence en fonction de la ventilation assistée.

Ensuite sera étudiée la fréquence de la mortalité dans chacun de ces groupes, afin de déterminer, si, comme nous le supposons, les décès sont très nettement diminués par l'utilisation de la thérapeutique anticoagulante. Cette mortalité sera également exprimée en fonction de l'existence de l'insuffisance ventriculaire droite.

Enfin, pour les malades décédés, dont la vérification a été faite de façon complète, l'on exprimera la fréquence des infarctus pulmonaires pour chacun des quatre groupes.

TABLEAU 3  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EVOCATEURS  
DANS LES 4 GROUPEs

|                                                    | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|----------------------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| Désadaptation . . . . .                            | 3        | 12        | 0          | 6         |
| Hémoptysie ou aspiration sanglante .               | 3        | 3         | 3          | 1         |
| Tachycardie . . . . .                              | 8        | 28        | 10         | 18        |
| Polypnée . . . . .                                 | 9        | 32        | 11         | 21        |
| Chute T.A. . . . .                                 | 2        | 9         | 1          | 6         |
| Troubles de la conscience ou lipothymies . . . . . | 3        | 19        | 4          | 10        |
| Cyanoses . . . . .                                 | 4        | 23        | 12         | 17        |
| E.C.G. . . . .                                     | 8        | 10        | 2          | 6         |
| Radio Poumons . . .                                | 2        | 13        | 5          | 9         |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .                   | 4        | 17        | 12         | 15        |

Les symptômes évocateurs de maladie thrombo-embolique chez les insuffisants respiratoires chroniques en réanimation sont de valeur variable.

Les plus valables restent : la cyanose, la désadaptation à l'appareil de ventilation, la baisse tensionnelle, les hémoptysies ou aspirations sanglantes, la baisse de la pression partielle de l'oxygène artériel, à condition qu'ils ne soient explicables par une autre cause.

Les autres symptômes cliniques, tachycardie, polypnée, troubles de la conscience, les signes électro-cardiographiques et radiologiques sont de moins grande valeur chez ces malades.

En effet, les signes électriques, habituellement droits, rendent difficiles l'interprétation des modifications. Les clichés pratiqués au lit, dans de mauvaises conditions, ne permettent pas de tenir compte des signes classiquement décrits.

La fréquence de tous ces symptômes, dans chacun des quatre groupes étudiés, est exprimée dans le tableau 3.

Il est difficile de tenir compte de façon absolue du nombre total de symptômes observés dans chaque groupe ; en effet, plusieurs d'entre eux ont pu être simultanés ou successifs chez le même malade, et chacun a pu se reproduire plusieurs fois.

Cependant, dans le groupe III, on note une importante réduction du nombre de ces symptômes par rapport aux groupes II et IV, dont le nombre de malades est comparable.

On peut donc en déduire que le traitement anticoagulant a fait baisser, de deux à trois fois, le nombre de symptômes évocateurs d'incident thrombo-embolique.

Ceci est très net pour les épisodes tachycardiques et polypnéiques, pour les désadaptations à l'appareil de ventilation qui sont inexistantes dans le groupe III, et pour les baisses de la tension artérielle.

Par contre, les aspirations sanglantes sont tout aussi fréquentes dans le groupe III que dans le groupe II. Dans le groupe I qui ne comporte que 15 malades, l'on note également trois de ces épisodes.

Enfin, les baisses de la pression partielle de l'oxygène artériel, sont presque aussi fréquentes dans les trois derniers groupes.

Les tableaux 4, 5, 6 et 7 expriment la fréquence des symptômes principaux en fonction de l'étiologie de l'insuffisance respiratoire, pour chaque groupe.

TABLEAU 4  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE  
GROUPE I

|                           | Désadaptation V.A. | Cyanose | Baisse T.A. | Asp. Sang. | Chute P O <sub>2</sub> |
|---------------------------|--------------------|---------|-------------|------------|------------------------|
| B.C.O. $\pm$ E.C.L.<br>11 | 2                  | 2       | 1           | 2          | 2                      |
| Post-tuberculeux<br>2     | 1                  | 1       | 1           | 0          | 1                      |
| Asthme<br>1               | 0                  | 1       | 0           | 0          | 0                      |
| Restrictifs<br>0          | 0                  | 0       | 0           | 0          | 0                      |
| E.P.L.<br>1               | 0                  | 0       | 0           | 1          | 1                      |
| Divers<br>0               | 0                  | 0       | 0           | 0          | 0                      |

**TABEAU 5**  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE  
GROUPE II

|                        | Désadapta-<br>tion V.A. | Cyanose | Baisse<br>T.A. | Asp. Sang. | Chute<br>P O <sub>2</sub> |
|------------------------|-------------------------|---------|----------------|------------|---------------------------|
| B.C.O.<br>25           | 5                       | 10      | 4              | 2          | 9                         |
| Post-tuberculeux<br>11 | 2                       | 7       | 2              | 1          | 5                         |
| Asthme<br>3            | 1                       | 0       | 0              | 0          | 1                         |
| Restrictifs<br>6       | 1                       | 4       | 1              | 0          | 0                         |
| E.P.L.<br>4            | 2                       | 2       | 2              | 0          | 1                         |
| Divers<br>1            | 1                       | 0       | 0              | 0          | 1                         |

**TABEAU 6**  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE  
GROUPE III

|                       | Désadapta-<br>tion V.A. | Cyanose | Baisse<br>T.A. | Asp. Sang. | Chute<br>P O <sub>2</sub> |
|-----------------------|-------------------------|---------|----------------|------------|---------------------------|
| B.C.O.<br>23          | 0                       | 5       | 1              | 2          | 4                         |
| Post-tuberculeux<br>7 | 0                       | 3       | 0              | 0          | 4                         |
| Asthme<br>1           | 0                       | 1       | 0              | 0          | 0                         |
| Restrictifs<br>4      | 0                       | 1       | 0              | 1          | 2                         |
| E.P.L.<br>3           | 0                       | 1       | 0              | 0          | 1                         |
| Divers<br>2           | 0                       | 1       | 0              | 0          | 1                         |

**TABEAU 7**  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE  
GROUPE IV

|                   | Désadapta-<br>tion V.A. | Cyanose | Baisse<br>T.A. | Asp. Sang. | Chute<br>P O <sub>2</sub> |
|-------------------|-------------------------|---------|----------------|------------|---------------------------|
| B.C.O.<br>16      | 3                       | 9       | 3              | 0          | 8                         |
| Tuberculose<br>14 | 2                       | 6       | 1              | 1          | 3                         |
| Asthme<br>1       | 0                       | 0       | 0              | 0          | 1                         |
| Restrictifs<br>2  | 0                       | 1       | 1              | 0          | 1                         |
| E.P.L.<br>1       | 1                       | 0       | 0              | 0          | 1                         |
| Divers<br>2       | 1                       | 1       | 1              | 0          | 1                         |

En ce qui concerne les syndromes restrictifs, l'asthme, l'emphysème pan-lobulaire et les autres, on peut constater une diminution nette des symptômes dans le groupe III. Dans les bronchites chroniques obstructives, désadaptations et chutes tensionnelles disparaissent quasi-complètement : cyanoses et baisses de la pression partielle d'oxygène diminuent de façon nette.

Par contre, chez les post-tuberculeux, les épisodes de cyanose et de baisse de la pression partielle d'oxygène sont aussi fréquents, proportionnellement, dans le groupe III que dans les groupes II et IV. Chez ce dernier type de malades, désadaptation et chute tensionnelle ont cependant disparues.

TABLEAU 8  
SUSPICION DU DIAGNOSTIC

| Diagnostic d'embolie pulmonaire | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|---------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| Envisagé d'emblée               | 7        | 1         | 6          | 1         |
| Envisagé <i>a posteriori</i>    | 3        | 8         | 3          | 7         |

Dans le tableau 8, exprimant la fréquence de suspicion de maladie thrombo-embolique, l'on peut noter : alors que dans le groupe III le diagnostic est suspecté plus fréquemment que dans les groupes II et IV, l'embolie pulmonaire ne semble s'être produite que trois fois au cours de l'évolution, alors que dans les autres groupes elle s'est produite respectivement huit et sept fois.

TABLEAU 9  
GROUPE I

|                                           | I.V.D.<br>13 | Sans I.V.D.<br>2 |
|-------------------------------------------|--------------|------------------|
| Désadaptation                             | 3            | 0                |
| Hémoptysie ou Aspiration sanglante        | 1            | 2                |
| Tachycardie                               | 5            | 2                |
| Polypnée                                  | 6            | 2                |
| Chute T.A.                                | 2            | 0                |
| Troubles de la conscience ou lipothymies. | 2            | 0                |
| Cyanose                                   | 3            | 1                |
| E.C.G.                                    | 7            | 1                |
| Radio                                     | 1            | 1                |
| Chute P O <sub>2</sub>                    | 3            | 1                |

TABLEAU 10  
GROUPE II

|                                           | I.V.D.<br>32 | Sans I.V.D.<br>18 |
|-------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Désadaptation                             | 6            | 6                 |
| Hémoptysie ou Aspiration sanglante        | 2            | 1                 |
| Tachycardie                               | 20           | 8                 |
| Polypnée                                  | 19           | 13                |
| Chute T.A.                                | 5            | 4                 |
| Troubles de la conscience ou lipothymies. | 16           | 3                 |
| Cyanose                                   | 15           | 8                 |
| E.C.G.                                    | 6            | 4                 |
| Radio                                     | 8            | 5                 |
| Chute P O <sub>2</sub>                    | 12           | 5                 |

TABLEAU 11  
GROUPE III

|                                                   | I.V.D.<br>26 | Sans I.V.D.<br>14 |
|---------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Désadaptation . . . . .                           | 0            | 0                 |
| Hémoptysie ou Aspiration sanglante . . . . .      | 2            | 1                 |
| Tachycardie . . . . .                             | 7            | 3                 |
| Polypnée . . . . .                                | 7            | 4                 |
| Chute T.A. . . . .                                | 0            | 1                 |
| Troubles de la conscience ou lipothymie . . . . . | 2            | 2                 |
| Cyanose . . . . .                                 | 8            | 4                 |
| E.C.G. . . . .                                    | 2            | 0                 |
| Radio . . . . .                                   | 4            | 1                 |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .                  | 7            | 5                 |

TABLEAU 12  
GROUPE IV

|                                                   | I.V.D.<br>20 | Sans I.V.D.<br>16 |
|---------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Désadaptation . . . . .                           | 3            | 3                 |
| Hémoptysie ou Aspiration sanglante . . . . .      | 0            | 1                 |
| Tachycardie . . . . .                             | 11           | 7                 |
| Polypnée . . . . .                                | 14           | 7                 |
| Chute T.A. . . . .                                | 3            | 3                 |
| Troubles de la conscience ou lipothymie . . . . . | 7            | 3                 |
| Cyanose . . . . .                                 | 11           | 6                 |
| E.C.G. . . . .                                    | 4            | 2                 |
| Radio . . . . .                                   | 5            | 4                 |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .                  | 11           | 4                 |

Les tableaux 9, 10, 11 et 12 envisagent dans chacun des quatre groupes, la fréquence des symptômes en fonction de l'existence ou non d'une Insuffisance Ventriculaire Droite (I.V.D.).

L'I.V.D. ne semble avoir aucune incidence pratique sur la fréquence des symptômes habituels de l'embolie pulmonaire, qui semblent également répartis dans les deux lots, avec ou sans I.V.D.

Seuls les troubles de la conscience semblent beaucoup plus fréquents chez les malades en défaillance ventriculaire droite.

TABLEAU 13  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE LA VENTILATION  
GROUPE I

|                                              | Ventilation<br>11 | Sans ventilation<br>4 |
|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Désadaptation . . . . .                      | 4                 | 0                     |
| Hémoptysie ou aspiration sanglante . . . . . | 3                 | 0                     |
| Tachycardie . . . . .                        | 5                 | 3                     |
| Polypnée . . . . .                           | 4                 | 4                     |
| Chute T.A. . . . .                           | 2                 | 0                     |
| Troubles de la conscience . . . . .          | 1                 | 2                     |
| Cyanose . . . . .                            | 3                 | 1                     |
| E.C.G. . . . .                               | 5                 | 3                     |
| Radio . . . . .                              | 1                 | 1                     |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .             | 3                 | 1                     |

TABLEAU 14  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE LA VENTILATION  
GROUPE II

|                                              | Ventilation<br>29 | Sans ventilation<br>21 |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Désadaptation . . . . .                      | 11                | 0                      |
| Hémoptysie ou aspiration sanglante . . . . . | 3                 | 0                      |
| Tachycardie . . . . .                        | 16                | 12                     |
| Polypnée . . . . .                           | 9                 | 19                     |
| Chute T.A. . . . .                           | 6                 | 3                      |
| Troubles de la conscience . . . . .          | 15                | 4                      |
| Cyanose . . . . .                            | 9                 | 14                     |
| E.C.G. . . . .                               | 4                 | 6                      |
| Radio . . . . .                              | 8                 | 5                      |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .             | 10                | 7                      |

TABLEAU 15  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE LA VENTILATION  
GROUPE III

|                                              | Ventilation<br>22 | Sans ventilation<br>18 |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Désadaptation . . . . .                      | 0                 | 0                      |
| Hémoptysie ou aspiration sanglante . . . . . | 1                 | 2                      |
| Tachycardie . . . . .                        | 4                 | 6                      |
| Polypnée . . . . .                           | 3                 | 8                      |
| Chute T.A. . . . .                           | 1                 | 0                      |
| Troubles de la conscience . . . . .          | 3                 | 1                      |
| Cyanose . . . . .                            | 5                 | 7                      |
| E.C.G. . . . .                               | 1                 | 1                      |
| Radio . . . . .                              | 4                 | 1                      |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .             | 8                 | 4                      |

TABLEAU 16  
FREQUENCE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE LA VENTILATION  
GROUPE IV

|                                              | Ventilation<br>15 | Sans ventilation<br>21 |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Désadaptation . . . . .                      | 6                 | 0                      |
| Hémoptysie ou aspiration sanglante . . . . . | 0                 | 1                      |
| Tachycardie . . . . .                        | 11                | 7                      |
| Polypnée . . . . .                           | 6                 | 15                     |
| Chute T.A. . . . .                           | 5                 | 1                      |
| Troubles de la conscience . . . . .          | 6                 | 4                      |
| Cyanose . . . . .                            | 7                 | 10                     |
| E.C.G. . . . .                               | 4                 | 2                      |
| Radio . . . . .                              | 6                 | 3                      |
| Chute P O <sub>2</sub> . . . . .             | 6                 | 9                      |

Enfin, les tableaux 13, 14, 15 et 16 expriment la fréquence des symptômes, en fonction de l'existence ou non d'une ventilation assistée, pour chacun des quatre groupes.

Dans les groupes I et III la ventilation assistée ne semble pas augmenter la fréquence des symptômes cliniques d'embolie pulmonaire.

On peut cependant remarquer que les trois épisodes de chute tensionnelle notée sur ces deux groupes surviennent sur des malades ventilés.

A l'opposé, dans les groupes II et IV qui ne reçoivent pas le traitement anticoagulant, la ventilation assistée augmente le nombre des épisodes tachycardiques, accentue très nettement les épisodes de chute tensionnelle (notamment dans le groupe IV) et les troubles de la conscience.

Au total, au cours de la ventilation assistée, certains symptômes évocateurs de thrombo-embolie pulmonaire sont nettement plus fréquents que chez les malades traités médicalement, mais ceci seulement en l'absence d'héparinothérapie.

TABLEAU 17  
POURCENTAGE DES DECES DANS LES 4 GROUPES

|                    | Période de référence |                            | Période étudiée        |                            |
|--------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
|                    | Anti-coagulants<br>I | Sans anti-coagulants<br>II | Anti-coagulants<br>III | Sans anti-coagulants<br>IV |
| Nombre de malades. | 15                   | 50                         | 40                     | 36                         |
| Nombre de décès .. | 3                    | 19                         | 9                      | 14                         |
| Pourcentage .....  | 20 %                 | 38 %                       | 22 %                   | 39 %                       |

La fréquence des décès en fonction du traitement est exprimée dans le tableau 17.

Dans le groupe I, sur 15 malades ayant reçu le traitement anticoagulant, trois sont morts, c'est-à-dire 20 %.

Ce même pourcentage est retrouvé dans le groupe III où, sur 40 malades soumis à la CALCIPARINE, 9 sont morts, c'est-à-dire 22 %.

Dans le groupe II, sur 50 malades non anticoagulés, 19 sont morts, c'est-à-dire 38 %.

Dans le groupe IV sur 36 malades non anticoagulés, 14 sont morts, c'est-à-dire 39 %.

Au total, l'on trouve une nette différence dans le pourcentage des décès, entre les malades qui ont reçu l'héparinothérapie et ceux qui ne l'ont pas reçue, et ce quelle que soit la période envisagée.

L'utilisation de cette thérapeutique a donc réduit de près de la moitié la mortalité de nos malades insuffisants respiratoires chroniques en poussée aiguë.

TABLEAU 18  
REPARTITION DES DECES DANS CHAQUE GROUPE ETIOLOGIQUE DE MALADES

|                   | A.C.           |              | Sans A.C.      |              | A.C.           |              | Sans A.C.      |              |
|-------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
|                   | Nombre Malades | Nombre Décès | Nombre Malades | Nombre Décès | Nombre Malades | Nombre Décès | Nombre Malades | Nombre Décès |
| B.C.O. ± E.C.L.   | 11             | 2            | 25             | 3            | 23             | 4            | 16             | 6            |
| Tuberculose ....  | 2              | 1            | 11             | 2            | 7              | 0            | 14             | 5            |
| Asthme .....      | 1              | 0            | 3              | 1            | 1              | 1            | 1              | 0            |
| Restrictifs ..... | 0              | 0            | 6              | 3            | 4              | 1            | 2              | 1            |
| E.P.L. ....       | 1              | 0            | 4              | 4            | 3              | 2            | 1              | 1            |
| Divers .....      | 0              | 0            | 1              | 1            | 2              | 1            | 2              | 1            |
| TOTAUX .....      | 15             | 3            | 50             | 19           | 40             | 9            | 36             | 14           |

Le tableau 18 montre le nombre de décès observés pour chaque étiologie, dans chaque groupe.

On peut remarquer :

— que les restrictifs, meurent dans un cas sur deux sans traitement anticoagulant, dans un cas sur quatre sous traitement anticoagulant ;

— que les emphysèmes pan-lobulaires sont de très mauvais pronostic lorsqu'ils arrivent au stade de la décompensation, quelles que soient les circonstances thérapeutiques (5 décès sur 5 sans anticoagulant, 2 sur 3 avec anticoagulant) ;

— que chez les insuffisants respiratoires post-tuberculeux du groupe III aucun décès n'est à déplorer sur sept malades, alors que l'on en observe 7 sur 25 malades qui n'ont pas de traitement anticoagulant ;

— enfin que, pour les bronchites chroniques obstructives, la mortalité passe de 25 %, sous anticoagulants à 35 % sans anticoagulants.

L'héparinothérapie réduit donc le nombre de décès des insuffisants respiratoires chroniques dans la plupart des cas, seul l'emphysème pan-lobulaire semble conserver le même mauvais pronostic, au cours des poussées.

TABLEAU 19  
ROLE DE L'INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE  
DANS LE DECES DES MALADES

|             |              | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|-------------|--------------|----------|-----------|------------|-----------|
| I.V.D.      | Nb malades . | 13       | 32        | 26         | 20        |
|             | Nb Décès ..  | 3        | 10        | 4          | 13        |
| Sans I.V.D. | Nb malades . | 2        | 18        | 14         | 16        |
|             | Nb Décès ..  | 0        | 9         | 5          | 1         |

Dans le tableau 19 nous avons exprimé, dans chaque groupe, la fréquence des décès en fonction de l'existence ou non de l'I.V.D.

Sur l'ensemble des groupes II et IV les malades sans I.V.D. meurent dans 29 % des cas, ceux en I.V.D. meurent dans 44 % des cas : l'I.V.D. est donc en soi un facteur aggravant. Le traitement anticoagulant systématique ramène cette mortalité à 15 % pour les malades en I.V.D., mais ne modifie guère celle des malades sans I.V.D. qui reste élevée à 36 %.

Si l'on ajoute à ce groupe III les malades du groupe I qui ont reçu le traitement anticoagulant pour suspicion de thrombo-embolie, la mortalité reste basse pour les malades en I.V.D. puisqu'elle est de 17 %.

La thérapeutique anticoagulante fait donc largement régresser la mortalité chez les malades en I.V.D., celle-ci jouant certainement un rôle important dans la maladie thrombo-embolique.

Le tableau 20 met en évidence l'étiologie des décès lorsqu'elle est connue. Lorsqu'elle ne l'est pas de façon certaine, nous avons inscrit l'étiologie supposée lorsqu'il a existé une suspicion pour une cause précise.

Dans les autres cas la raison du décès est inconnue.

Un certain nombre de ces causes est sans rapport avec l'institution ou non du traitement anticoagulant.

Les hémorragies graves entraînant la mort sont en nombre identique chez les anticoagulés et chez ceux qui ne le sont pas.

En ce qui concerne l'embolie pulmonaire, l'on voit que ce diagnostic a été envisagé :

— 10 fois comme cause du décès sur l'ensemble des deux groupes non traités (11 % des malades, 33 % des décès) ;

— 3 fois sur l'ensemble des deux groupes traités (5 % des malades, 25 % des décès).

TABLEAU 20  
CAUSES DES DECES  
(sans tenir compte des vérifications anatomiques)

| Causes de la mort                      | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|----------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| CONNUE :                               |          |           |            |           |
| Hémorragie digestive                   | 1        | 2         | 1          | 0         |
| Intervention chirurgicale . . . . .    |          | 2         |            |           |
| Coma . . . . .                         |          | 1         |            |           |
| Méningite tuberculeuse . . . . .       |          | 1         |            |           |
| Mésothéliome . . . . .                 |          |           | 1          |           |
| Péritonite sur dialyse . . . . .       |          |           | 1          |           |
| Septicémie . . . . .                   |          |           |            | 1         |
| Ins. hépatique aiguë                   |          |           |            | 1         |
| Ins. rénale . . . . .                  |          |           |            | 1         |
| Cancer bronchique + métastases . . .   |          |           |            | 1         |
| SUPPOSEE :                             |          |           |            |           |
| Embolie pulmonaire                     | 1        | 4         | 1          | 1         |
| Mort subite évoquant emb. pulmonaire . |          | 3         | 1          | 2         |
| Infection majeure . .                  |          |           | 1          | 2         |
| INCONNUE . . . . .                     | 1        | 6         | 3          | 5         |
| TOTAL . . . . .                        | 3        | 19        | 9          | 14        |

En ce qui concerne la fréquence des thromboses et des infarctus pulmonaires, les données autopsiques sont très discutables car, pour des raisons diverses, elles n'ont pu être faites systématiquement.

Certaines sont encore en cours d'étude et ceci intéresse tout spécialement la deuxième période.

TABLEAU 21  
FREQUENCE DES THROMBOSES ET INFARCTUS

|                         | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|-------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| Malades . . . . .       | 15       | 50        | 40         | 36        |
| Décès . . . . .         | 3        | 19        | 9          | 14        |
| Vérifications . . . . . | 2        | 17        | 6          | 5         |
| Thromboses . . . . .    | 1        | 8         | 4          | 4         |
| Infarctus . . . . .     | 1        | 8         | 3          | 3         |

Néanmoins, les résultats fragmentaires que nous possédons sont rapportés dans le tableau 21.

TABLEAU 22  
COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES DANS LES 4 GROUPE

| Complications . . . . .             | GROUPE I | GROUPE II | GROUPE III | GROUPE IV |
|-------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| Hémorragie digestive                | 1        | 2         | 2          | 2         |
| Hématurie . . . . .                 | 3        | 1         | 1          |           |
| Aspirations<br>sanglantes . . . . . | 3        | 3         | 3          | 1         |

## COMMENTAIRES

Nous avons ainsi administré un traitement anticoagulant systématique chez les insuffisants respiratoires pour deux ordres de raison, dont les premières sont essentielles :

— L'extraordinaire fréquence des embolies pulmonaires au cours des insuffisances respiratoires traitées pour leur poussée au centre de réanimation a été démontrée par ailleurs (BIGNON, ROCHE, PARIENTE 5, 42, 44) et cette extraordinaire fréquence qui atteint près de 80 % des malades si elle est en contradiction avec les travaux de VIC-DUPONT (55) est corroborée aujourd'hui par le très grand nombre de travaux anglo-saxons qui trouvent des embolies pulmonaires parfaitement passées inaperçues dans les autopsies faites à titre systématique quelle que soit la cause de la mort (3, 34). Aujourd'hui, on peut admettre que dans un chiffre moyen voisin de 10 % des décès, on trouve une embolie pulmonaire récente ou ancienne. On sait, en outre, que ce chiffre est probablement inférieur à la réalité puisqu'un nombre non négligeable d'embolies pulmonaires disparaît sans laisser de séquelle ni embolique ni d'infarctissement.

— La seconde raison est d'ordre plus théorique. Il s'agit du syndrome d'hypercoagulabilité, d'hyperfibrinémie, d'hyperplaquettose, déjà décrit par divers auteurs dont BRUN et collaborateurs (10, 11, 12), que nous avons retrouvé chez un certain nombre de malades, et qui sont expliqués on le sait par l'hyperglobulie, l'hémoconcentration, le ralentissement de la vitesse circulatoire, ces troubles étant essentiellement en rapport avec l'hypoxémie et plus accessoirement avec l'hypercapnie et l'acidose.

Ces deux ordres de raison justifiaient que l'on essaie de traiter systématiquement ces malades par un traitement anticoagulant pendant toute la durée de la réanimation qui, en outre, rappelons-le, oblige pendant de longs jours ces malades à rester alités.

## LE CHOIX DES HEPARINIQUES

L'HEPARINE est à notre sens le meilleur des anticoagulants. Dans notre expérience, il y eut, en 1965, un premier essai de traitement anticoagulant systématique chez ces malades, par les antiprothrombiques, cet essai fut un échec total. En effet, un certain nombre de patients voyaient leur taux de prothrombine et leur facteur prothrombique rester élevés malgré le traitement, lorsqu'ils s'abaissaient, ils restaient généralement hypercoagulables, et brutalement ils devenaient très hypocoagulables et faisaient un syndrome hémorragique profus qui a été mortel dans un certain nombre de cas. Ceci n'étonne guère, car l'on sait que les insuffisants respiratoires chroniques en poussée ont une nette tendance aux saignements digestifs indépendamment de toute thérapeutique anticoagulante, et que d'autre part, un nombre non négligeable de ces malades, en dehors de l'atteinte hépatique liée à leur insuffisance ventri-

culaire droite portent une atteinte hépatique liée à leur éthylisme chronique.

Cet échec du traitement anticoagulant par les antiprothrombiques a retardé pendant longtemps un nouvel essai par les hépariniques.

Mais de tels inconvénients n'ont pas été retrouvés pour l'Héparine. L'avantage de l'Héparine est qu'elle est toujours active, et que cette action est directe sans intermédiaire en tant qu'antithrombine. Enfin sa neutralisation spécifique peut être obtenue immédiatement par le Sulfate de Protamine.

Pourquoi la Calciparine ou plus exactement l'Héparinate de Calcium concentré ? Pour deux raisons essentielles :

1° Il permet la voie sous-cutanée, évitant ainsi le recours à la perfusion qui n'est plus, bien souvent, nécessaire au-delà des premiers jours.

2° Il évite également le cocktail médicamenteux trop souvent réalisé à l'intérieur du même flacon et les irrégularités du débit de perfusion donc de l'imprégnation héparinique. En effet, seule une imprégnation régulière peut offrir le maximum d'efficacité pour un minimum de risques encourus (ceci d'ailleurs doit faire rejeter d'une manière absolue les injections discontinues d'Héparine intra-veineuses directes ou dans le tuyau des tubulures de perfusion).

Ce traitement que nous préconisons par la Calciparine, vu la tendance aux saignements digestifs de ces malades, nous n'avons pas voulu le pratiquer selon les critères habituels. L'on s'est contenté, d'accroître le temps de Howell à 150 % de son taux normal, et non pas aux 200 % habituels. Cette précaution, se justifiait par le caractère systématique de ce traitement, et excluait bien entendu les malades porteurs d'une embolie pulmonaire évidente qui eux étaient anticoagulés selon les critères classiques. De plus, cette mise au traitement a exigé un contrôle très soigneux de la coagulation, par le laboratoire du Docteur CORNU, contrôle qui a été quotidien pour la plupart des malades, au moins pendant la durée de ce travail. Peut-être ce contrôle pourrait-il être moins fréquent dans l'avenir mais il ne saurait en tous cas, se passer d'un laboratoire d'hémobiologie compétent, et il ne saurait être moins fréquent que deux à trois fois par semaine.

Il est à noter, avant même de discuter l'efficacité d'une telle thérapeutique, que dans nos groupes de malades, qu'ils aient été ou non anticoagulés, le nombre d'accidents hémorragiques digestifs ou autres est rare (tableau 22) et est au même taux dans tous les groupes. On peut donc admettre que ce traitement, ainsi donné, ne comporte aucun risque hémorragique.

Les résultats soulèvent un certain nombre de commentaires. On peut reprocher à ce travail de n'avoir pas fait une véritable randomisation. Mais on a préféré, pour des raisons humanitaires et de facilité peut-être, ne pas recourir à une véritable étude statistique, mais comparer, ce qui reste éminemment valable, des périodes de même durée, deux années successives. A la première période, les malades n'avaient reçu d'anticoagulants que s'il existait un facteur clinique absolument justificatif et n'en avaient jamais reçu à titre systématique : à l'inverse, pendant la seconde période les malades recevaient un traitement anticoagulant systématique sauf contre-indication. Il faut bien dire, que même dans cette deuxième période, près de la moitié des malades n'ont pas bénéficié de ce traitement systématique, soit du fait d'une contre-indication réelle.

soit du fait d'hésitation liée au prescripteur. La séparation entre ces deux groupes permet donc un nouveau contrôle entre les malades anticoagulés et les malades qui ne le sont pas.

L'appréciation des résultats a été faite grossièrement sur 3 critères : sur les critères cliniques discutables, sur le taux de mortalité et sur les causes éventuelles de mortalité reconnue, et enfin sur les données autopsiques.

Les critères cliniques ont montré, que durant tout le temps de la réanimation, chez les malades traités par les anticoagulants, aussi bien dans le premier que dans le troisième groupe, c'est-à-dire dans la première et la deuxième période, il n'y a eu des symptômes d'embolie pulmonaire reconnus cliniquement que dans 7,5 % des cas. Alors que dans les deuxième et quatrième groupes, c'est-à-dire chez les malades qui n'ont pas été anticoagulés, aussi bien dans la première que dans la deuxième période, le nombre de malades qui a eu des symptômes cliniques d'embolie pulmonaire pendant la durée de la réanimation a été de 17,5 % et cette différence est hautement significative.

Il faut néanmoins remarquer que cette étude est sujette à caution puisque ces signes cliniques sont tous discutables, puisque aucun n'est parfaitement spécifique et qu'en conséquence certains ne sont peut-être pas liés réellement à une embolie pulmonaire. Mais plus encore que le diagnostic par excès, c'est le diagnostic par défaut qui rend cette comparaison assez contestable. En effet, l'on sait qu'un nombre considérable d'embolie pulmonaire ne donne aucune symptomatologie. Il est donc difficile de savoir quel est le nombre exact dans les différents groupes d'embolie pulmonaire asymptomatique. Néanmoins, cette première approximation, permet de dire déjà cliniquement qu'il y a vraisemblablement une réduction notable du nombre des embolies pulmonaires. En particulier, un signe sur lequel il a déjà été insisté par ailleurs (44) a montré que la désadaptation brutale à l'appareil, signe qui nous a paru hautement suspect d'embolie pulmonaire n'avait jamais été observé chez des malades anticoagulés.

Le pourcentage de décès mérite une discussion encore plus serrée. En effet, dans les deux périodes, et dans tous les groupes, les malades ont bénéficié d'une thérapeutique exécutée dans un centre de réanimation respiratoire parfaitement rodé par 6 ans de fonctionnement antérieur.

- L'état de nutrition était satisfaisant (sonde gastrique).
- Le traitement antibiotique administré pour juguler leur poussée infectieuse était aussi adéquat que possible, autant que faire se peut, contrôlé sur les données de l'antibiogramme de la flore bronchique.
- Lorsque les malades étaient polyglobuliques, ils étaient l'objet de saignée jusqu'à ramener leur hématokrite à la normale.
- L'oxygénothérapie, la stimulation verbale faisaient toujours parti de la thérapeutique courante indispensable.
- La kinésithérapie était toujours efficace.
- L'équilibre hydroélectrique était aussi rigoureusement contrôlé que possible.
- La ventilation assistée lorsqu'elle était nécessaire, était assurée pour de courtes durées (moins de 4 jours) par une intubation endo-trachéale, et pour des durées plus longues ou lorsqu'il existait une difficulté de ventilation par la méthode précédente, par une trachéotomie.

Enfin, au cours de ces deux périodes, il y a eu une équipe médicale homogène et à peu près identique.

Seule l'administration systématique du traitement anticoagulant héparinique, différencie entre elles les deux périodes. La comparaison entre le taux de mortalité des types de malades doit donc avoir à l'égard de ce traitement une certaine signification.

C'est ainsi que nous avons vu dans les groupes 1 et 3, c'est-à-dire au cours des deux périodes, chez les malades qui avaient reçu un traitement anticoagulant, au cours de la première période parce qu'il paraissait justifier, au cours de la deuxième parce qu'il était systématiquement appliqué et qu'il n'y avait pas de contre-indication, le taux de mortalité a été respectivement de 20 et de 22 %.

A l'inverse, dans les groupes 2 et 4, c'est-à-dire chez les malades qui n'ont pas reçu d'anticoagulant au cours de la première période parce que l'on ne le pratiquait pas, et au cours de la seconde parce qu'une peur raisonnable ou irraisonnée ne l'a pas justifié, les taux de mortalité ont été respectivement de 38 et de 39 %. Cette différence, sur des lots de malades de l'ordre de 40, est statistiquement significative.

Par ailleurs, il faut ajouter que lorsqu'on relève la cause probable de la mort chez les différents groupes de malades, une embolie pulmonaire est invoquée deux fois plus fréquemment comme cause de mort chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement anticoagulant que chez ceux qui en ont reçu.

Enfin, cette efficacité de l'Héparinothérapie pour la prévention de la mortalité, et de l'embolie pulmonaire est encore plus fréquente chez les patients qui étaient porteurs d'une insuffisance ventriculaire droite que chez ceux qui n'en avaient pas et ceci n'est pas fait pour étonner.

Malheureusement, l'interprétation des études autopsiques est plus difficile.

En effet, la méthode d'injection vasculaire, perfectionnée par BIGNON (5) n'a pas été appliquée à tous les malades pour des raisons de possibilité matérielle et, de ce fait, elle ne peut être utilisée comme argument comparatif. On sait qu'elle a elle-même ses limites, puisque certaines embolies disparaissent et se résorbent sans laisser de trace endovasculaire.

Les autopsies n'ont pas toujours été pratiquées en outre systématiquement pour les mêmes raisons, et surtout en ce qui concerne le deuxième groupe de malades qui est récent, certaines d'entre elles n'ont pas été étudiées complètement. On ne peut donc tirer des données anatomiques de conclusions comparatives utilisables.

Quoi qu'il en soit sur les données cliniques et sur le taux de mortalité des malades, réduit de 50 % par la seule adjonction du traitement anticoagulant systématique, on peut conclure que ce traitement doit être appliqué dans les centres de réanimation respiratoire et polyvalente. Il doit l'être dans des conditions identiques ou supérieures aux nôtres. Ainsi l'avenir permettra-t-il par une étude d'un plus grand nombre de cas, de confirmer définitivement ces données qui déjà nous semblent très probantes.

## CONCLUSIONS

Sur deux périodes de référence de 9 mois chacune, on a comparé :

1° La fréquence des signes cliniques et biologiques de présomption d'embolie pulmonaire pendant la durée de la réanimation.

2° Le taux de mortalité dans les deux groupes.

3° La fréquence des infarctus pulmonaires macroscopiquement visibles au cours des autopsies pratiquées.

Au cours de la première période de 9 mois, les malades au nombre de 61 n'avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant héparinique que lorsqu'il existait une indication.

Au cours de la deuxième période de 9 mois, au contraire, ce traitement a été institué chaque fois qu'il n'y avait pas de contre-indication.

De l'étude des trois ordres de résultats, on peut conclure que :

1° La fréquence des symptômes cliniques et biologiques, témoins d'embolie pulmonaire a considérablement diminué en cours de la réanimation des malades.

2° Que la fréquence des infarctus macroscopiquement démontrés a été réduite.

3° Que dans les groupes de malades non traités, la mortalité était de 38 %, ce qui était habituel chez des insuffisants respiratoires aussi graves et dans le groupe des malades traités, elle est de 22 %.

Cette différence, malgré la difficulté de discussions statistiques qu'elle soulève, semble significative.

Vue l'absence de tout effet secondaire grave, on peut proposer, sauf contre-indication, de traiter par les dérivés de l'HEPARINE sous-cutanée tous les insuffisants respiratoires graves, alités et réanimés du fait d'une poussée.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

## BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDRE P., ALMADA P., STREIFF F.  
Troubles de la coagulation dans les insuffisances respiratoires.  
*Journées Réanimation de Nancy*, 1966.
2. AMSTUTZ P.  
Traitements Anticoagulants prolongés par l'Héparine sous-cutanée.  
*Ang. 19* : 5, 1967.
3. BAUM G.L., FISHER F.D.  
The Relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, rightsided mural thrombi and pulmonary emboli. Preliminary report.  
*Am. J.M. Sc.* 240 : 609, 1960.
4. BELL T.K., FERGUSON R., Mc ILRATH E.I., WEAVER J.A.  
Radioisotope Scanning of the lungs.  
*Thorax* 23 : 24, 1968.
5. BIGNON J., ANDRE-BONGARAN J., BROUET G.  
Etude autopsique angiographique des thrombo-embolies pulmonaires en réanimation respiratoire.  
*Rev. Tub. Pneum.* 33 : 597, 1969
6. BOYLE J.P., SMART R.H., SHIREY J.K.  
Heparin in the treatment of chronic obstructive broncho-pulmonary disease.  
*Am. J. Cardiology* 14 : 25, 1964.
7. BRUN J., GARDERE J., MICHEAUX P., POZZETTO H.  
Les thromboses cardio-pulmonaires terminales des tuberculeux pulmonaires en état de grande insuffisance respiratoire.  
*Rev. Tub. Pneum.* 31 : 255, 1967.
8. BRUN J., GARDERE J., KALB J.C., POZZETTO H.  
Thromboses cardio-pulmonaires et leur traitement par les fibrinolytiques au cours des syndromes de détresse respiratoire compliquant bronchite chronique et emphy-sème.  
*Poumon et Cœur* 21 : 327, 1965.
9. BRUN J., BIOT N.  
La fibrinolyse au cours des affections respiratoires chroniques.  
*Lyon Méd.* 221 : 1083, 1969.
10. BRUN J., PERRIN FAYOLLE M., GARDERE J., POZZETTO H., BIOT N., SAB M.  
Syndrome d'hypercoagulabilité sanguine et thromboses cardio-vasculaires au cours des insuffisances respiratoires chroniques.  
*Presse Méd.* 72 : 317, 1964.
11. BRUN J., PERRIN FAYOLLE M., BIOT N., GALLADE S., BERTHOUD J.D.  
Désordres de la coagulation au cours de l'insuffisance respiratoire chronique et leurs conséquences lors des détresses aiguës.  
*Journées de Réanimation de Nancy*, 1966.

12. BRUN J., KAUFMAN J.  
Thromboses des gros vaisseaux pulmonaires compliquant les syndromes d'insuffisance respiratoire chronique.  
*Rev. Prat.* 19 : 219, 1969.
13. CACHERA J.P., PIWNICA A., GUILMET D., DE PARADES B., VIRAG R., DUBOST CH.  
Diagnostic et traitement de l'embolie pulmonaire.  
*Ann. Chir. Thor. Car.* 8 : 21, 1969.
14. CASH J.D., WOODFIELD D.G., DAS P.C., ALLAN A.G.E.  
Diagnosis of suspected or occult pulmonary embolies.  
*Brit. Med. J.* 2 : 576, 1969.
15. CHRETIEN J.  
Etude anatomo-pathologique des embolies et infarctus pulmonaires.  
*Rev. Prat.* 17 : 4837, 1967.
16. COODLEY E.L.  
Enzymes profiles in the evaluation of pulmonary infarction.  
*J.A.M.A.* 207 : 1307, 1969.
17. CORNU P.  
Surveillance de la coagulation dans la prévention et le traitement médical des embolies pulmonaires.  
*Rev. Tub. Pneum.* 33 : 659, 1969.
18. DALEY W.J., WALDHAUSEN J.A.  
Physiologic studies of the pulmonary capillary bed after barium-sulfate embolization.  
*J. Clin. Invest.* 46 : 1617, 1967.
19. DALEN J.E., BANAS J.S., BROOKS H.L., EVANS G.L., PARASKOS J.A., DEXTER L.  
Resolution rate of acute pulmonary embolism in man.  
*New. Eng. J. Med.* 280 : 1194, 1969.
20. DALEN J.E., DEXTER L.  
Pulmonary embolism.  
*J.A.M.A.* 207 : 1505, 1969.
21. DE GRAFF A.C., BUCKNAM C.A.  
Treatment of pulmonary embolism.  
*Amer. Heart. J.* 77 : 836, 1969.
22. DEYKIN D.  
The use of héparin.  
*New. Eng. J. Med.* 280 : 937, 1969.
23. DUNNILL M.S.  
The pathology of pulmonary embolism.  
*Brit. J. Surg.* 55 : 790, 1968.
24. EPOIS A.  
Contribution à l'étude des embolies pulmonaires massives ; moyens de diagnostic d'urgence et indications à l'embolectomie sous circulation-extra-corporelle.  
Thèse, Paris 1969.
25. GANTAM H.P.  
Pulmonary angiography with external cardiac compression in fatal pulmonary embolism.  
*Brit. Med. J.* 4 : 494, 1968.

26. GENTON E., WOLF P.S.  
Urokinase therapy in pulmonary thrombo-embolism.  
*Amer. Heart. J.* 76 : 628, 1968.
27. GERNEZ RIEUX CH., WAREMBOURG H. GOUDEMAND M., VOISIN C.,  
PARQUET GERNEZ A., WALLAERT M.C., CORSIN L., WATTEL F.  
Etude des fonctions de l'hémostase au cours des décompensations aiguës des  
insuffisances respiratoires chroniques.  
*Journées de Réanimation de Nancy*, 1966.
28. GIFFORD R.W., GROVES L.K.  
Limitations in the Feasibility of pulmonary embolectomy.  
*Circulation* 39 : 4523, 1969.
29. GOUDEMAND M., PARQUET-GERNEZ A., WALLAERT C., HABAY D.,  
VOISIN C.  
Les troubles de l'hémostase au cours des décompensations aiguës des insuffisances  
respiratoires chroniques. Etude hématologique.  
*Lille Méd.* 11 : 125, 1966.
30. HAEGELIN H.F., MURRAY J.F.  
Means of distinguishing pulmonary emboli and other causes of pulmonary hyper-  
tension.  
*Dis. Chest.* 53 : 138, 1968.
31. HILDNER F.J., ORMOND R.S.  
Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism.  
*J.A.M.A.* 202 : 567, 1967.
32. HIRSH J., HAB G.S., Mc DONALD I.G., Mc CARTHY R.A., CADE J.F.  
Résolution of acute massive pulmonary embolism after pulmonary arterial infusion  
of streptokinase.  
*Lancet* 2 : 593, 1967.
33. JICK H., SLONE D., BORDA I.T., SHAPIRO S.  
Efficacy and toxicity of héparin in relation to age and sex.  
*New Eng. J. Med.* 279 : 284, 1968.
34. LANG K.F., SHATZ I.J.  
Prevention of recurrent pulmonary emboli with anticoagulants.  
*Dis. Chest.* 54 : 416, 1968.
35. LE MELLETIER J., DIEBOLD J., VAUDOUR X.  
Thromboembolies des artères pulmonaires au cours des pneumopathies.  
*Gazette Méd. de France* : 5061, 1967.
36. LENEGRÉ J., GAY J., GAY A.  
Cœur pulmonaire subaigu embolique d'évolution progressive puis régressive.  
*Arch. Mal. Cœur* 10 : 1361, 1968.
37. LOWMAN R.L., TOOLE A.L., DRURY E., PECK D., STERN H.  
Simultaneous multisection pulmonary angiography.  
*Dis. Chest.* 55 : 224, 1969.
38. MARGAIRAZ A., CARTIER F., COULAUD J.F.  
Maladie thrombo-embolique en réanimation neuro-respiratoire.  
*Presse Méd.* 73 : 79, 1965.
39. MARSHALL R.  
Physiological disorders in pulmonary embolism.  
*Brit. J. Surg.* 55 : 794, 1968.

40. OAKLEY C.M., GOODWIN J.F.  
La place actuelle de l'embolie pulmonaire et des maladies vasculaires pulmonaires dans le cadre de l'Hypertension pulmonaire.  
*Acq. Niles Path. C.V. 9* : 537, 1967. Trad. franç.
41. OAKLEY C.M.  
Conservative management of pulmonary embolism.  
*Brit. J. Surg.* 55 : 801, 1968.
42. PARIENTE R., BIGNON J., ROCHE P., BROUET G.  
Fréquence et particularités cliniques des thrombo-embolies pulmonaires en réanimation respiratoire et polyvalente.  
*Rev. Tub. Pneum.* 33 : 619, 1969.
43. POLACHEK A.A. and Al.  
Pulmonary infarction and serum lactic Deshydrogenase.  
*J.A.M.A.* 204 : 811, 1968.
44. ROCHE P.  
Fréquence et particularités cliniques des embolies pulmonaires en réanimation.  
*Thèse, Paris* 1968. Bibliographie.
45. RYAN S.  
Pulmonary embolism and thrombosis in chronic obstructive emphysema.  
*Am. J. Path.* 43 : 767, 1964.
46. SABISTON Jr D.C., WOLFE W.G.  
Experimental and clinical observations on the natural history of pulmonary embolism.  
*Ann. Surg.* 168 : 1, 1968.
47. SASAHARA A.A., CANNILLA S.E., BELKO J.S., MORSE R.L., CUSS A.-J.  
Urokinase therapy in clinical pulmonary embolism.  
*New Eng. J. Med.* 277 : 1168, 1967.
48. SECKER-WALKER R.H.  
Scintillation scanning of lungs in diagnosis of pulmonary embolism.  
*Brit. Med. J.* 2 : 206, 1968.
49. SHARNOFF J.G.  
Administration of heparin.  
*New Eng. J. Med.* 280 : 1480, 1969.
50. SIMON H.B., DAGGET W.M., DE SANCTIS R.W.  
Hemothorax as a complication of anticoagulant therapy in the presence of pulmonary infarction.  
*J.A.M.A.* 208 : 1830, 1969.
51. SMITH G.T., DAMMIN G.L., DEXTER L.  
Post mortem arteriographic studies of the human lung in pulmonary embolization.  
*J.A.M.A.* 188 : 143, 1964.
52. SOLOFF L.A., ROELMAN T.  
Acute pulmonary embolism. I. Review.  
*Amer. Heart J.* 74 : 710, 1967.
53. SOLOFF L.A., ROELMAN T.  
Acute pulmonary embolism. II. Clinical.  
*Amer. Heart J.* 74 : 829, 1967.
54. SUTTON G.C., HONEY M., GIBSON R.V.  
Clinical diagnosis of acute massive pulmonary embolism.  
*Lancet* 1 : 271, 1969.

54. TOW D.E., WAGNER H.N., HOLMES R.A.  
Urokinase in pulmonary embolism.  
*New Eng. J. Med.* 277 : 1161, 1967.
55. VIC DUPONT, ROUGEAU J., SZEKELY A.M.  
Conséquences anatomiques et physio-pathologiques de la respiration endo-trachéale déduites de l'étude de 49 poumons.  
*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris* 116 : 691, 1965.
56. WAREMBOURG H., VOISIN C., CORSIN L., WATTEL F., NEIDHART A., GOSSELIN B.  
Corrélations entre troubles de l'hémostase et hémorragies digestives chez les insuffisants respiratoires chroniques en cours de réanimation.  
*Lille Med.* 11 : 140, 1966.
57. WECHSLER B.M., KARLSON K/E, SUMMERS D.N., KRASNOW N, GAIZON A., CHAIT A.  
Pulmonary embolism: influence of cardiac hemodynamics and natural history on selection of patients for embolectomy and inferior vena cava ligation.  
*Surgery* 65 : 182, 1969.
58. WHRIGHT.  
Anticoagulant therapy practical management.  
*Amer. Heart J.* 77 : 280, 1969.
59. Sequelae to pulmonary embolism.  
*Annotations Lancet* 2 : 1291, 1967.
60. Lung scanning and pulmonary embolism.  
*Lancet* 1 : 802, 1968.





